974

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1963 N°

THESE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(de l'Université de Paris)

par

Mohamed Adel AKKAD

Né le 15 Décembre 1932 à Alep (SYRIE)

Présentée et soutenue publiquement
le Juin 1963

ETUDE SUR L'UTILISATION DU S. 207-1

(N-Acétyl para-aminophénol, Phénacétine, Chlorhydrate de phénylpropanolamine, Citrate diacide de phényltoloxamine)

EN THERAPEUTIQUE OTO-RHINO-LARYNGOLOGIQUE

à propos de 65 observations

Président : Monsieur Maurice AUBRY, Professeur

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1963 N°

THESE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(de l'Université de Paris)

par

Mohamed Adel AKKAD

Né le 15 Décembre 1932 à Alep (SYRIE)

Présentée et soutenue publiquement
le Juin 1963

ETUDE SUR L'UTILISATION DU S. 207-1

(N-Acétyl para-aminophénol, Phénacétine, Chlorhydrate de phénylpropanolamine, Citrate diacide de phényltoloxamine)

EN THERAPEUTIQUE OTO-RHINO-LARYNGOLOGIQUE

à propos de 65 observations

Président : Monsieur Maurice AUBRY, Professeur

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. ALAJOUANINE (T.), AUBIN (A.), BENARD (H.), BULLIARD (H.), CADENAT (F.), CHABROL (E.), DEBRE (R.), FEY (B.), GAILLARD (H.), GASTINEL (P.), HALPHEN (E.), HAZARD (R.), HEUYER (G.), LANTUEJOUL (P.), LAROCHE (G.), LAVIER (G.), LEVY-SOLAL (E.), LIAN (C.), MATHIEU (P.), MOCQUOT (P.), MONOD (R.), MOREAU (R.); MOULONGUET (P.), MOUQUIN (M.), OLIVIER (E.), PASTEUR VALLERY-RADOT, PETIT-DUTAILLIS (D.), PIEDELIEVRE (R.), QUENU (J.), RICHET (C.), SENEQUE (J.), STROHL (A.), TANON (L.), VERNE (J.).

DOYEN ..... Léon BINET
Membre de l'Institut

1er ASSESSEUR ..... Gaston CORDIER
2ème ASSESSEUR ..... Paul CASTAIGNE

I - PROFESSEURS

1°) CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M-F.) / SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	JOANNON (P.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pathologie exotique	N ...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F-P.)
Pathologie Médicale	N ...
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)

.../...

Physiologie	BINET (L.)
Physiologie et pathologie obstétricale	BARGETON (D.) LEPAGE (F.)
Physique médicale	DOGNON (A.) DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale ...	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

Biochimie médicale	DESGREZ (P.) POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIERE (F.)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M.)
Pharmacologie	LEVY (Melle J.)
Physiologie	PARROT (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)

II - CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker).....	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	SOULIE (P.)
Cliniques chirurgicales ..... Beaujon	LORTAT-JACOB (J-L)
Cochin	LEGER (L.)
Cochin	ABOULKER (P.)
Hôtel Dieu	PATEL (J.)
Pitié	CORDIER (G.)
Saint Antoine	GOSSET (J.)
Salpétrière	SICARD (A.)
Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants Malades)	FEVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)	MERLE d'AUBIGNE (R.)
Clinique de Chirurgie cardio-vasculaire (Broussais) ..	GAUDART d'ALLAINES (F. de)
Clinique de Chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint Louis) ...	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants Malades)...	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude Bernard) ..	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)

.../...

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549214_0045

Clinique desmaladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpétrière)	CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales ..... Boucicaut	MILLIEZ (P.)
Broussais	LENEGRE (J.)
Cochin	JUSTON BESANCON (L.
Cochin	BROUET (G.)
Hôtel Dieu	BARIETY (M.)
Lariboisière	SEZE (S. de)
Pitié	DREYFUS (G.)
Saint Antoine	KOURILSKY (R.)
Clinique d'Hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de Neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpétrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales ..... Baudelocque	LACOMME (M.)
Foch (Suresnes)	MERGER (R.)
Cliniques obstétricale et gynécologique (Port Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel Dieu)	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Mariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent de Paul)	LELONG (M.)
Clinique de Pédiatrie sociale (Enfants Malades)	MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpétrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (E.)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique	PADOVANI (P.)
Séméiologie médicale	DOMART (A.)
Séméiologie et clinique chirurgicales	POILLEUX (F.)
Clinique urologique (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R.)

b) Professeurs à titre personnel :

Médecine ..... BOUR (H.)	
LHERMITTE (F.)	
PEQUIGNOT (H.)	

.../...

II – PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES

ET MAITRES DE CONFERENCES – AGREGES

	MM.
Anatomie	CABROL (C.) COUINAUD (C.) GILLOT (C.) OLIVIER (G.) pr. s. ch.
Anatomie Pathologique	GAUTHIER VILLARS (Mlle P) pr. s.ch. ABELANET (R.) CHOMETTE (G.) GOUYGOU (Ch.) m. conf. NEZELOFF (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)
Anesthésiologie	KERN (E.) VOURCH (G.)
Bactériologie	BARDIER (P.) pr. s. ch. CHRISTOL (D.) LE MINOR (L.) TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	BAULIEU Et. m. conf. BOURILLON (R.) CARTIER (P.) DREYFUS (J-Cl). GONNARD (P.) KRUH (J.) JEROME (H.)
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports	PLAS (F.)
Carcinologie	BOIRON (M.) DENOIX (P.) MATHE (G.) SELIGMANN (M.)
Dermato-Syphiligraphie	CIVATTE (J.) DUPERRAT (B.)
Electro Radiologie	LEDOUX LEBARD (G.)
Hématologie	BESSIS (M.) BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.) DUHAMEL (G.)

	MM.
Orthopédie	JUDET (R.) MEARY (R.) POSTEL (M.) RAMADIER (J.)
Oto-rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.) PIALOUX (P.)
Parasitologie	GOLVAN (Y.) LAPIERRE (J.)
Pathologie-chirurgicale	BARCAT (J.) BINET (J-P.) CERBONNET (G.) CHATELIN (C-L) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GARBAY (M.) GARNIER (H.) (Cl de) GAUDART-d'ALLAINES GERMAIN (A.) LATASTE (J.) LOYGUE (J.) MERCADIER (M.) NATALI (J.) PELLERIN (D.) PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Pathologie expérimentale	BENHAMOU (J.P.) BERTHAUX (P.) BOIVIN (P.) CROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LOEPER (J.) Pr. s. ch. MAURICE (J.) MIKOL (Cl.) RICHET (G.)
Pathologie médicale	AUSSANNAIRE (M.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISSAUD (H.) BROCARD (H.)

	MM.
Histologie	COUJARD (R.) pr. s. ch. MAROIS (M.) RACADOT
Hydrologie	BESANCON (F.) CORNET (A.)
Hygiène	BOYER (J.) pr. s. ch. BLANCHER (G.) CORRE-HURST (MmeL.) SAPIN-JALOUSTRE (H.)
Maladies Infectieuses	BASTIN (R.) pr. s. ch. DUPONT (V.)
Médecine légale	FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) HADENGUE (A.)
Médecine du Travail	ALBAHARY (C.)
Neuro-chirurgie	PERTUISET (B.)
Neurologie	LAPRESLE (J.)
Obstétrique	GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) LEVY (J.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) SENEZE (J.) SUREAU (C.) THOYER-ROZAT (J.)
Ophtalmologie	BREGEAT (P.) DUBOIS (A.) SARAUX (H.)

	MM.
Pathologie Médicale	BUGE (A.) CATINAT (J.) CHRETIEN (J.) COBLENTZ (B.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) ETIENNE (J-P.) FREZAL (J.) FRITEL (O.) HENNEQUET (A.) HIMBERT (J.) HOUSSET (O.) LAROCHE (Cl.) LESOBRE (R.) LEVEQUE (B.) MACREZ (C.) MOREAU (L.) NICK (J.) ROYER (P.) TOURNEUR (R.) WOLFROMM (R.)
Pédiatrie Puériculture	LAFOURCADE (J.) LEPERCQ (G.) MANDE (R.) MOZZICONACCI (P.) POLONOVSKI (C.) ROSSIER (A.) VIALATTE (J.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.) LECHAT (P.)
Physiologie	BARRES (G.) DEJOURS (P.) pr. s. ch. DURAND (J.) GIRARD m. conf. HUGELIN (A.) SCHERRER (J.)
Physique médicale	CHANTEUR (J.) GOUGEROT (L.) m. conf. pr. s. ch. GREMY (F.) m. conf. MILHAUD (G.) PELLERIN (P.) ROUCAYROL (J-Cl) TUBIANA (M.) m. conf.

.../...

	MM.		MM.
Pneumo phtisiologie	KREIS (B.) MEYER (A.) RENAULT (P.)	Stomatologie	CERNEA (P.) CHAPUT (Mme A.) mc. agr. GRELLET (M.)
Psychiatrie	PICHOT (P.)	Thérapeutique	CHASSAGNE (P.) MARCHE (J.)
Psychiatrie Infantile	DENIKER (P.) DUCHE (D.) FLAVIGNY (H.)	Urologie	AUVERT (J.) MOULONGUET (A.) QUENU (L.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.) pr. s. ch.		

III – PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A titre permanent

	MM.		
Anatomie	DEBEYRE (J.)	Clinique ophtalmologique	DESVIGNES (P.) OFFRET (G.)
Clinique chirurgicale	VERNE (J-M.)	Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.)
Clinique médicale	PERRAULT (M.) RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.)	Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique obstétricale	GRASSET (J.) MAYER (M.)	Clinique urologique	KUSS (R.)

IV – PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie ..... HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.

Pathologie chirurgicale .....BUDLER (J.) Pr. s. ch.

V – CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

BOLTANSKI (E.)
LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté ..... M. LENA (J.)

Secrétaire principal ..... Melle CHAINTREUIL (G.)

Conservateur en Chef de la Bibliothèque
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine ..... M. le Docteur HAHN (A.)

Conservateurs ..... Mlles DUMAITRE (P.), LE NOIR (G.), QUIEVREUX (E.)

Bibliothécaire ..... Mmes CONTET (J.), FORGET (F.)
Melle LAURENT (H.)

A MA TRES CHERE MERE

Avec toute mon affection
et reconnaissance.

A MON CHER PERE

En témoignage de tous les sacrifices
qu'il s'est imposés pour nous,
avec toute ma gratitude.

A LES SEPT SOEURS
BIEN-AIMEES,
LEURS MARIS ET
LEURS ENFANTS

A MON FRERE MAHMOUD,
Pharmacien-chimiste
à ALEP

A MON FRERE
MOHAMED FOUAD,
Elève-ingénieur à
KARLSRUHE (Allemagne)

A MA TRES CHERE
SAMIRA

A toute ma famille à ALEP

A toute la famille Drüeke à FULDA

A mes amis

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur Maurice AUBRY

Professeur de Clinique O.R.L.
à la Faculté de Médecine de Paris

Oto-Rhino-Laryngologiste des Hôpitaux

Officier de la Légion d'Honneur

qui nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de cette
thèse.

Qu'il trouve ici l'expression de
notre très respectueuse reconnaissance.

A MESSIEURS LES PROFESSEURS
MEMBRES DE NOTRE JURY DE THESE

Mes sentiments respectueux.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR P. PIALOUX

Professeur Agrégé d'O.R.L.

Oto-Rhino-Laryngologiste des Hôpitaux

A qui j'adresse toute ma reconnaissance pour l'accueil qu'il m'a réservé dans son Service et qui a bien voulu m'inspirer le sujet de cette thèse.
Je le remercie très respectueusement.

A MONSIEUR LE DOCTEUR J. BOURDON,

Attaché de Consultation O.R.L. à l'Hôpital Lariboisière

qui a mis à ma disposition ses observations personnelles et ses précieux conseils.

Qu'il trouve ici l'expression de toute ma sympathie et mes chaleureux remerciements.

A MONSIEUR LE DOCTEUR CHOUARD,

Chef de Clinique O.R.L. à l'Hôpital Lariboisière.

Je le remercie vivement des conseils qu'il a bien voulu me donner pour la rédaction de cette thèse.

A MESSIEURS LES PROFESSEURS ET CHERS MAITRES

DE LA FACULTE DE MEDECINE ET DES HOPITAUX DE PARIS

Dont l'enseignement au cours de
mes années d'étude m'a permis d'accéder
à cette noble profession,
j'exprime toute ma gratitude et
les prie de recevoir l'assurance
de mes sentiments très respectueux.

A MESSIEURS LES DOCTEURS MEDECINS et CHIRURGIENS

du Centre Hospitalier de Casablanca (MAROC)
et du Centre Hospitalier Universitaire d'Oran (ALGERIE)

Avec l'expression de mes sentiments très distingués
et meilleurs souvenirs de mes années d'internat
de 1961 à 1963.

Qu'ils trouvent ici mes Chers Maîtres et Amis :

MONSIEUR LE DOCTEUR René FOURNIE,

Chef de Service O.R.L. et de Chirurgie Maxillo-faciale,
Hôpital Sidi SOUFI, Casablanca

MONSIEUR LE DOCTEUR Raphaël AQUAVIVA,

Neuro-chirurgien de l'Hôpital AVERROES, Centre Hospitalier de Casablanca.

MONSIEUR LE DOCTEUR PLESSIER,

Chirurgien-chef d'urgence hospitalier et de traumatologie,
Hôpital AVERROES, Casablanca.

MONSIEUR LE DOCTEUR Driss BENNIS,

Chef de Service de Médecine Femmes, Hôpital AVERROES, Casablanca.

MONSIEUR LE DOCTEUR Georges CAMATTE,

Chef de Service de Médecine générale et de Cardiologie, à
l'Hôpital Civil d'Oran.

MONSIEUR LE DOCTEUR COUNIOT,

Chef de Chirurgie Générale à l'Hôpital Civil d'Oran.

l'expression de mes sentiments très dévoués,

ma reconnaissance et toute ma sympathie.

ETUDE SUR L'UTILISATION DU S. 207-1

(N-Acétyl para-aminophénol, Phénacétine, Chlorhydrate de phénylpropanolamine, Citrate diacide de phényltoloxamine)

EN THERAPEUTIQUE OTO-RHINO-LARYNGOLOGIQUE

à propos de 65 observations

-:-:-:-:-:-

INTRODUCTION

L'action analgésique en O.R.L. recherchée par une nouvelle association de principes actifs, qui constituent le produit S. 207-1, est prouvée cliniquement par une série d'observations qui ont été faites à la Clinique Oto-Rhino-Laryngologique (Hôpital LARIBOISIERE).

L'utilisation d'un vaso-constricteur (la phényl-propanolamine) actif par voie orale, dont l'action sympathomimétique est rapide et durable permet la décongestion des muqueuses du nez, des sinus de la face et du pharynx, inhibe les sécrétions rhino-pharyngées et rétablit la perméabilité nasale.

L'adjonction d'un anti-histaminique, la phényltoloxamine, complète cette action et agit en synergie pharmacologique avec les deux autres composants qui sont des agents analgésiques et anti-pyrétiques bien connus : la phénacétine et la N-acétyl-para-aminophénol.

Cet intérêt thérapeutique, avec les résultats cliniques très intéressants obtenus et l'absence d'effets secondaires, nous a incité à présenter cette étude sur l'utilisation en O.R.L. de ce nouveau produit, et à en faire l'objet de notre thèse.

Les indications sont essentiellement chez l'Adulte :

1- le traitement des céphalées et migraines en relation ou non avec une infection sinusale : céphalées vasculaires, céphalées allergiques, céphalées des sinusites, migraines diverses.

2- les rhumes de toute origine : rhumes saisonniers, rhumes des foins, rhinorrhée chronique, obstruction nasale congestive, coryza aigu ou spasmodique, rhinite allergique.

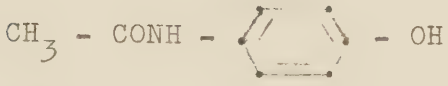
3- les sinusites aiguës et chroniques.

ETUDE PHYSICO-CHIMIQUE

DES PRINCIPES ACTIFS DU S. 207-1

1/ N-acétyl-para aminophénol

Formule brute : $C_8H_9NO_2$



Poids moléculaire : 151,17

Poudre cristalline blanche, inodore, à saveur légèrement amère. Soluble dans l'eau (à chaud), dans l'alcool, dans les solutions alcalines.

Point de fusion : 169 à 172°.

Réactions d'identité : 1- par Cl_3Fe ----> coloration bleu violacé

2- point de fusion du dérivé benzoylé : 170 à 172°.

La solution aqueuse saturée est légèrement acide (pH 5,5 à 6,5).

2: Phénacétine

Formule brute : $C_{10}H_{13}NO_2$

Poids moléculaire : 179,2

Lamelles incolores, brillantes, inodores.

Soluble dans l'alcool. Peu soluble dans l'eau.

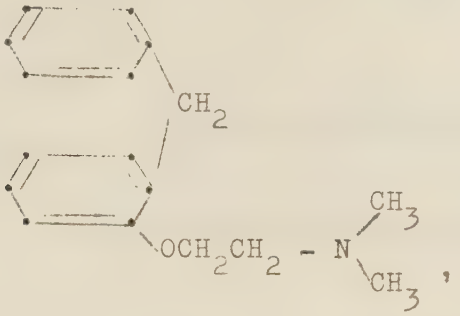
Point de fusion : 135°.

La solution aqueuse est neutre au tournesol.

Par hydrolyse chlorhydrique à chaud, on obtient la paraéthoxy-aniline (ou paraphénétidine) donnant une coloration violette virant au rouge avec le dichromate de potassium.

Le produit officinal doit être exempt de paraphénétidine.

3/ Citrate diacide de phényltoloxamine



Formule brute : $C_{23}H_{29}NO_8$ Poids moléculaire : 447, 47

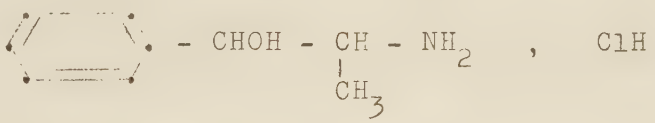
Poudre cristalline blanche, pratiquement inodore, à saveur légèrement amère, douée d'effet anesthésique local.

Très soluble dans l'eau à chaud ; insoluble dans le benzène et l'acétone.

Point de fusion : 135/140° (sur produit sec).

Donne les réactions des bases organiques. Précipite en particulier par le sel de Reinecke (critère d'identification).

4/ Chlorhydrate de phénylpropanolamine



Formule brute : $C_9H_{13}NO,ClH$ Poids moléculaire : 187,7

Poudre cristalline blanche, à odeur légère rappelant l'acide benzoïque.

Point de fusion : 192 à 196°.

Une solution diluée de phénylpropanolamine se colore en jaune par Cl_3Fe très dilué.

La phénylpropanolamine ne précipite pas par le mercuriiodure de potassium (différence avec l'amphétamine).

ETUDE PHARMACOLOGIQUE

pratiquée en France le 5.2.63

METHODES UTILISEES

Les constituants du S. 207-1 sont tous connus depuis de nombreuses années et ont fait l'objet d'études et de publications scientifiques montrant leur activité pharmacologique et leur intérêt en thérapeutique. Ils sont utilisés depuis longtemps chez l'Homme et rentrent, seuls ou associés, dans la composition de plusieurs spécialités pharmaceutiques.

On a estimé inutile de démontrer à nouveau les propriétés pharmacologiques des principes actifs du S. 207-1. Par contre, on a étudié en détail l'association des quatre constituants, ainsi que le médicament terminé. Il était, en effet, essentiel de rechercher si le mélange proposé au thérapeute présentait une synergie toxique, conservait, diminuait ou augmentait les actions analgésiques du N.A.P.A. et de la phénacétine, développait des actions latérales pouvant contre-indiquer le médicament.

1) TOXICOLOGIE

1.- Toxicité aiguë

Elle a été étudiée chez la Souris. Les DL50 ont été déterminées sur :

- la phénacétine,
- N-acétyl para-aminophénol,
- le citrate diacide de phénylpropanolamine,
- le chlorhydrate de phénylpropanolamine,
- l'association des quatre principes actifs ci-dessus dans les proportions du médicament terminé, le mélange étant réalisé par l'expert,
- le médicament terminé.

Les conditions expérimentales ont été les suivantes :

- Souris, sexe indifférent, provenant d'un élevage homogène, pesant de 18 à 21 grammes ;

- Animaux par lot : 10 ;

- Voie d'administration : per os à la sonde, sous forme d'une suspension aqueuse gommeuse (10% de sirop de gomme), on administre toujours ½ ml/20 g. de souris ;

- Temps d'observation : 3 jours avant, 11 jours après ;

  Température : 23°C en thermostat sauf pour la 2ème expérience faite avec le chlorhydrate de phénylpropanolamine (16-18°C) ;

- Méthode de calcul : Behrens et Karber.

Résultats obtenus de la toxicité aiguë

1) Phénacétine per os

DL50 = 1,800 g/kg.

Les animaux sont déprimés, mais récupèrent en 24 heures, la mort survient en quelques heures. Pas de toxicité retardée.

2) N.A.P.A. per os

DL50 = 0,93 g/kg.

Les souris sont très calmes, mais récupèrent en plusieurs heures, la mort survient en 2 à 4 heures. Pas de mortalité retardée.

3) Citrate diacide de phényltoloxamine per os

DL50 (en 24 heures) = 870 mg/kg - DL50 (en 48 heures) = 830 mg/kg

Les convulsions débutent à 600 mg/kg, elles augmentent avec les doses. La mort survient en moins d'une heure. Pas de toxicité retardée.

4) Chlorhydrate de phénylpropanolamine per os

DL50 = 640 mg/kg., 1ère expérience
DL50 = 1.515 mg/kg., 2ème expérience

Les souris sont hyperexcitables. Salivation intense, convulsions à forte dose. Pas de toxicité retardée.

5) Association per os

DL50 = 1,850 g/kg.

Après une période de calme, phase légère d'excitation. Mort dans le coma. Pas de toxicité retardée.

6) Comprimés terminés per os

DL50 = 2,13 g/kg.
soit, exprimé en association
DL50 = 1,540 g/kg.

Mêmes symptômes que ci-dessus.

2.- Toxicité chronique

a) Chez le Rat

Cent vingt rats (60 mâles - 60 femelles) sont divisés par voie de tirage au sort en 6 lots de 20 animaux de la façon suivante :

LOT T - 20 mâles : Témoins

LOT T'- 20 femelles : Témoins

LOT A - 20 mâles - chaque animal reçoit chaque jour, 6 jours sur 7, pendant 30 jours, par voie buccale à la sonde, 1 ml par 100 g. d'une suspension aqueuse gommeuse préparée à partir des comprimés de S. 207-1 pulvérisés de telle sorte que l'on administre la valeur d'un dixième de comprimé par kg/jour.

LOT A'- 20 femelles - chaque animal reçoit chaque jour, 6 jours sur 7, pendant 30 jours, par voie buccale à la sonde, 1 ml par 100 g. d'une suspension aqueuse gommeuse préparée à partir des comprimés de S. 207-1 pulvérisés de sorte que l'on administre la valeur d'un dixième de comprimé/kg/jour.

LOT B - 20 mâles - chaque animal reçoit chaque jour, 6 jours sur 7, pendant 30 jours, par voie buccale à la sonde, 1 ml par 100 g. d'une suspension aqueuse gommeuse préparée à partir des comprimés de S. 207-1 pulvérisés de telle sorte que l'on administre la valeur d'un ½ comprimé/kg/jour.

LOT B' - 20 femelles - chaque animal reçoit chaque jour, 6 jours sur 7, pendant 30 jours, par voie buccale à la sonde, 1 ml par 100 g. d'une suspension aqueuse gommeuse préparée à partir des comprimés de S. 207-1 pulvérisés de sorte que l'on administre la valeur d'un ½ comprimé/kg/jour.

Les animaux sont conservés en animalerie climatisée avec boisson et nourriture à volonté. Ils sont pesés deux fois par semaine. Leur comportement est observé. Le 31ème jour, tous les animaux sont sacrifiés. Une prise de sang est effectuée chez 10 animaux de chaque lot pour examen hématologique (N.F.).

Tous les animaux subissent, en outre, une autopsie soigneuse.

b) Chez le Chien

Six chiens sont utilisés. Chacun d'eux reçoit chaque jour, 6 jours sur 7, dissimulés dans une boulette de viande 1, 2 ou 3 comprimés de S. 207-1. Ces animaux reçoivent un tel traitement pendant deux mois au cours desquels ils sont conservés au chenil avec boisson et nourriture à volonté. Leur comportement est observé et ils sont pesés au jour 0, 30 et 60.

Résultats obtenus

a) Chez le Rat

Le comportement des animaux est normal.

Seuls, les rats des lots B et B' présentent parfois une période de calme dans les heures qui suivent le gavage.

La croissance des animaux est comparable dans les différents lots homologues.

Il n'y a eu aucune mort.

Les autopsies pratiquées n'ont montré aucune différence macroscopique décelable entre les animaux traités et les animaux témoins.

Les examens hématologiques sont satisfaisants, aucun écart appréciable entre les différents lots et leurs témoins.

b) Chez le Chien

Le comportement des animaux a été en tous points normal.

Le poids des animaux a été le suivant :

S. 207-1 comp./j.	Poids / jour 0	Jour 30	Jour 60
1	16,430	15,910	16,540
1	14,210	14,320	14,810
2	8,920	10,210	10,940
2	7,430	8,220	8,770
3	6,360	7,540	8,060
3	6,240	7,480	8,230

2) PHARMACOLOGIE

A.- ACTION ANALGESIQUE

1) Elle a été étudiée en mettant en oeuvre deux tests qui répondent généralement très difficilement aux analgésiques non centraux, pour rechercher si le S. 207-1 était capable de développer une action analgésique sensible.

a- Test de Eddy

Des souris, groupées par lot de 10, sont déposées une à une sur une plaque chauffée à 56°5 par ébullition d'acétone à reflux. On note le temps supporté par chaque animal en prenant comme seuil de la douleur le moment où la souris réagit par le léchement des pattes.

Les animaux ne sont essayés qu'une seule fois.

Le test a été pratiqué avec 6 doses de S. 207-1, 30 minutes et 60 minutes après l'administration per os de l'association.

b- Test de d'Amour et Smith

La douleur est provoquée par l'irradiation de la queue de la souris à l'aide d'un rayon lumineux. L'animal réagit par le retrait de la queue. On note le temps supporté par chaque animal.

Les animaux ne sont essayés qu'une seule fois.

Le test a été pratiqué avec 4 doses de S. 207-1, 30 minutes et 60 minutes après l'administration per os de l'association.

2) Ensuite, a été étudiée en détail une éventuelle potentialisation de l'action analgésique par un test particulièrement bien approprié : la stimulation électrique de la pulpe dentaire du lapin. Le protocole adopté a été le suivant :

a- Electrodes

Elles sont réalisées avec du fil d'acier de 0,5 mm de diamètre, fixé sur des pinces de plastique, le poids de l'ensemble étant inférieur à 10 g. Il a été vérifié que l'écartement des pointes métalliques permet aux électrodes de rester en place sans entraîner de douleur par compression.

b- Préparation des animaux

La perforation des incisives supérieures est effectuée 24 heures avant le début des tests chez des animaux mâles ou femelles, pesant de 2,5 à 3 kg., répartis en lots de 10

animaux. Les orifices ont été réalisés avec une fraise de 0,5 mm.

Une perforation est pratiquée sur le bord externe de chaque incisive, à environ 1 mm du bord gingival.

La profondeur a été fixée à 1,5 mm. Afin de prévenir l'introduction de substances étrangères dans les perforations, celles-ci ont été immédiatement obstruées avec coton. Les électrodes sont mises en place 5 minutes avant la première détermination du seuil ; celui-ci correspond au plus petit voltage (courant rectangulaire) pour lequel l'animal répond par un mâchonnement. Trois déterminations successives, effectuées à 30 minutes d'intervalle, permettent de calculer le voltage-seuil moyen pour chaque animal.

c- Expérience

Les produits à essayer sont administrés par voie buccale en suspension aqueuse gommeuse. On détermine le seuil 5, 10, 20, 30, 45, 60 minutes, 1 heure 30, 2 heures, 2 heures 30, après les gavages.

Les résultats sont présentés en pourcentage d'augmentation du seuil par rapport à la valeur de base.

B.- ACTIONS LATERALES

1) Action respiratoire

Elle a été étudiée chez le Lapin (6 animaux) par la méthode classique du masque.

2) Action cardiovasculaire

Elle a été étudiée chez le Lapin (8 animaux) et le Chien (6 animaux). Le rythme cardiaque a été déterminé sur le tracé électrocardiographique dont on a examiné les modifications éventuelles.

La pression artérielle a été déterminée chez le Chien éveillé au niveau de la queue par oscillographie différentielle.

3) Action dépressive centrale

Observation du comportement du Chien, du Chat, du Lapin.

Résultats obtenus de l'expérimentation pharmacologique

Nous passons sur les chiffres pour interpréter seulement les résultats. Il n'est apparu aucun phénomène anormal au cours de l'étude de la toxicité aiguë. Il est possible d'affirmer que l'association présentée sous forme de S. 207-1 ne constitue pas une synergie toxique.

Si l'on ramène la DL50 des comprimés en poids de l'association des principes actifs, on obtient 1.540 mg/kg. Cette légère différence s'explique facilement par le fait qu'il n'est pas possible, au laboratoire, de réaliser une pulvérisation des principes actifs comme peuvent le faire les procédés industriels, ni surtout procéder à une dispersion de ces principes actifs dans un excipient. Ces deux points de la préparation conduisent à une résorption plus rapide des principes actifs.

On ne doit pas en conclure que les excipients utilisés apportent un facteur de toxicité supplémentaire.

L'étude de la toxicité à terme montre que le S. 207-1 est bien toléré lorsqu'il est administré chez le Rat et le Chien à doses massives, répétées et prolongées. Il est intéressant de noter que seuls les rats ayant reçu les plus fortes doses de S. 207-1 ont présenté des périodes de calme. Ceci permet de supposer que l'action légèrement excitante de la phénylpropanolamine au niveau du système nerveux central s'oppose au développement de l'action dépressive parfois provoquée par la phényltoloxamine et par les deux analgésiques.

L'utilisation des tests de Eddy et de d'Amour et Smith a mis en évidence une indéniable action analgésique.

Les résultats obtenus par l'utilisation de la méthode de l'algie provoquée par excitation de la pulpe dentaire du Lapin semblent particulièrement intéressante. Ils montrent que, administrés seuls, les analgésiques-antipyrétiques que sont la phénacétine et le NAPA n'entraînent qu'une analgésie très modérée, voire nulle, alors que l'association de ces deux produits aux deux autres constituants du S. 207-1 est capable de provoquer une analgésie considérable. Il est indéniable que l'association essayée rentre dans le cadre de la synergie potentialisatrice.

L'étude des actions latérales a montré que le S. 207-1 est pratiquement dépourvu d'action dépressive au niveau du système nerveux central, de la respiration, du système cardio-vasculaire.

Il faut noter, en particulier, que les doses analgésiques n'entraînent pas d'actions secondaires.

CONCLUSION

Le S. 207-1 se présente comme une association développant une action analgésique (de type analgésique-antipyrétique) importante. L'ampleur de cette action dépend d'une synergie potentialisatrice. Cette synergie pharmacologique ne s'accompagne pas d'une synergie toxique.

L'administration prolongée et répétée, à doses massives, du S. 207-1 a été, dans les conditions dans lesquelles on s'est placé, parfaitement bien tolérée.

Les actions latérales (respiratoires, cardio-vasculaires, dépressives centrales), sont, aux doses analgésiques, pratiquement nulles.

Cela tient probablement au rapport des principes actifs entre eux dans l'association.

Le S. 207-1 constitue une association judicieuse possédant une action analgésique incontestable.

Une large expérimentation clinique peut être envisagée sans précautions spéciales.

ETUDE CLINIQUE (*)

1) MODE DE PRESCRIPTION ET MATERIEL UTILISE

- Doses et posologie

Le S. 207-1 a été prescrit dans l'ensemble aux doses suivantes :

- le premier jour : cinq comprimés, deux comprimés à la fois lors de la première prise, puis un comprimé toutes les quatre heures.

- le deuxième, troisième jour : quatre comprimés à raison d'un comprimé toutes les quatre heures, et l'on diminue ensuite progressivement les doses : trois comprimés, puis deux, puis un, jusqu'à obtention de l'effet désiré. Mais dans certains cas, les doses prescrites ont été plus faibles et la posologie réduite plus vite suivant l'amélioration plus ou moins rapide du malade.

- en cas de céphalées peu intenses, le S. 207-1 a été prescrit à raison d'un comprimé matin et soir d'emblée.

La posologie peut être adaptée suivant le cas, sans dépasser une dose maximum de six comprimés par jour chez un adulte.

- Voie d'administration et présentation du produit

Le S. 207-1 se présente sous forme de comprimés biconvexes de couleur rose ; le poids d'un comprimé est de 480 mg. environ ; chaque comprimé contient :

- N-acétyl-para-aminophénol ... . 150 mg
- Phénacétine ..... 150 mg
- Chlorhydrate de phénylpropanolamine ..... 25 mg
- Citrate de phényltoloxamine ..... 22 mg

La voie d'administration est exclusivement per os.

(*) Nous remercions les Laboratoires SUBSTANTIA de nous avoir fourni pour cette étude le S. 207-1. Ce produit sera vraisemblablement commercialisé sous le nom de RINUREL.

- Matériel utilisé

Soixante cinq malades adultes ont été traités et l'expérimentation s'est poursuivie pendant trois mois (Hôpital LARIBOISIERE), de Janvier à Avril 1963.

Ces malades ont été choisis au hasard parmi les consultants de la clinique Oto-Rhino-Laryngologique.

Le S. 207-1 n'a pas été utilisé chez l'enfant, en raison même des constituants de ce produit.

2) LES INDICATIONS

I- Traitement des rhumes de toute origine : rhumes saisonniers, rhumes des foins, rhinites hypertrophique, allergique ; rhinorrhée chronique, coryza aigu ou spasmodique, obstruction nasale.

II- Traitement des céphalées en relation ou non avec une infection sinusale : céphalées frontales, céphalées occipitales ; céphalées allergiques, céphalées vasculaires, céphalées des sinusites, et migraines diverses.

III- Traitement des sinusites aiguës et chroniques, en association avec l'antibiothérapie et les autres traitements habituels.

Contre-indications :

Ce médicament ne semble pas devoir être utilisé communément chez l'enfant en raison de ses constituants. Il n'y a pas de contre-indications nettes chez l'adulte, seulement des précautions. Chez les sujets présentant une affection thyroïdienne, une hypertension artérielle ou du diabète, l'administration de S. 207-1 est subordonnée à une surveillance médicale. Il n'a pas été observé d'effets secondaires nets, ainsi que nous le verrons plus loin.

3) LES OBSERVATIONS ET RESULTATS

L'expérimentation clinique a porté sur des affections oto-rhino-laryngologiques diverses : céphalées, rhinites et sinusites, et s'est attachée à étudier l'action du produit sur les phénomènes :

- douloureux
- congestifs
- inflammatoires

Soixante cinq malades ont été traités par le S. 207-1.

Les résultats sont résumés dans le tableau ci-après :

ESULTATS	DIAGNOSTIC			TOTAL	POURCENTAGE
	Céphalées	Rhinites	Sinusites		
xcellent	15 - 42 61 - 65 (4)	5 - 14 35 (3)	8 - 21 29 - 46 58 (5)	12	soit 18,47%
rés bon	13 - 47 52 - 64 (4)	2 - 18 - 23 24- 27 - 30 33- 39 - 40 43- 55 - 60 (12)	3-4-6-7-10 12-17-20-25 28-31-48-49 51-54-57-59 (17)	33	soit 50,77%
on	41 - 44 62 (3)	11 - 36 39 - 56 (4)	9 - 16 - 19 26- 32 - 50 (6)	13	soit 20%
aible		37 - 38 (2)	22 - 45 (2)	4	soit 6,15%
ul	1 - 53 (2)		63 (1)	3	soit 4,61%
				65	

En conclusion, nous remarquons dans ce tableau récapitulatif des résultats :

- que ces résultats globaux ne tiennent pas compte du caractère aigu ou chronique de l'affection traitée,

- qu'on a obtenu sur 65 malades traités :

.. 58 améliorations ou guérisons,
.. 7 échecs.

LES OBSERVATIONS

1- M. D. Henri, 51 ans. Vu à la consultation le 29.1.63 pour :

Eternuements, céphalée frontale droite avec rhinorrhée. A déjà été traité par antihistaminique.

Revu après 12 jours de traitement : aucune amélioration (soulagé seulement par phénolisation du ganglion sphénopalatin droit).

Résultat : nul.

2- M. L. Marcel, 39 ans. Vu le 26.2.63 pour : rhinorrhée purulente, mais pas de pus dans les méats moyens, sensation de pesanteur frontale.

Revu après 3 jours de traitement classique : disparition de la rhinorrhée purulente, mais persistance des céphalées frontales entraînant une insomnie. Les céphalées frontales ont totalement disparu après 6 jours de traitement par le S. 207-1.

Résultat : très bon.

3- Mme N'D. Y, 30 ans. Vue le 29.1.63 pour : céphalées frontales importantes. Radiographies : opacité du sinus frontal gauche, bourrelet opaque des deux sinus maxillaires, résistant au traitement antibiotique.

Après 3 jours de traitement : décongestion des deux cornets inférieurs, quelques céphalées persistantes. Dix jours après le début du traitement: bonne perméabilité nasale, ne mouche plus de pus, suppression des céphalées.

Résultat : très bon.

4- M. P. Clément, 27 ans. Vu le 31.1.63 pour : sinusite maxillaire gauche avec douleurs ++. A déjà eu plusieurs ponctions dont une le 17.1.63 (rupture de kyste à liquide citrin).

Revu 7 jours après traitement : est très amélioré, ne souffre plus, le cornet inférieur gauche est beaucoup moins hypertrophié ; le 14.2.63 ; reprise des douleurs après arrêt du traitement ; reprise de S. 207-1, revu fin Février 1963 : guérison.

Résultat : très bon.

5- Mme J. Odette, 41 ans. Vue le 2.2.63 pour : obstruction nasale, rhinite hypertrophique, déviation de cloison, avec céphalées ++.

Après une semaine de traitement par le S. 207-1 : suppression totale des céphalées, les cornets inférieurs sont beaucoup moins hypertrophiques.

Résultat : excellent.

6- Mme S. Suzanne, 40 ans. Vue le 4.2.63 pour : sinusite maxillaire gauche en poussée ; les clichés radiographiques montrent une réaction muqueuse importante au niveau du sinus maxillaire gauche.

Après 5 jours de traitement : diminution très nette des douleurs.

Résultat : très bon.

7- M. J. André, 48 ans. Vu le 6.2.63. A eu un abcès du cerveau en 1957. Actuellement : céphalées occipitales : rhinite récente avec oedème de la paupière inférieure, pas de pus ce jour. Radiographies : hypertrophie muqueuse des sinus maxillaires, pas de sinusite frontale.

A poursuivi le traitement par le S. 207-1 pendant 15 jours. Très nette amélioration. Examen biologique après traitement : numération - Formule sanguine = globules rouges : 5 millions
globules blancs: 8.200 avec 70% de polynucléaires Neutrophiles.
Pas d'albuminurie.

Résultat : très bon.

8- Mme C. Madeleine, 51 ans. Vue le 8.2.63 pour : céphalées chez une malade allergique ; les clichés radiologiques montrent une opacité muqueuse des deux sinus maxillaires.

Revue le 16.2.63 : va beaucoup mieux ; disparition des céphalées avec très bonne perméabilité nasale actuelle.

Résultat : excellent.

9- Mme P. Paulette, 45 ans. Vue le 13.2.63 pour : céphalées, sinusite maxillaire gauche déjà ponctionnée, pharyngite granuleuse avec paresthésies.

Revue le 20.2.63 : souffre beaucoup moins, meilleure perméabilité nasale, sédation de la gêne pharyngée.

Résultat : bon.

10- Mme P. Cécile, 65 ans. Vue le 19.2.63 pour : sinusite maxillaire droite déjà traitée par ponctions ; souffre encore. Part allergique probable.

Revue après traitement par le S. 207-1 le 26.2.63 : ne souffre plus, amélioration très nette.

Résultat : très bon.

11- M. D. Oscar, 46 ans. Vu le 21.2.63 pour : céphalées avec atrophie débutante des cornets inférieurs et quelques croûtes. Les clichés radiographiques montrent une hypertrophie muqueuse du sinus maxillaire droit. Après une semaine de traitement, suppression des céphalées, persistance des croûtes (mis au traitement par Isoniazide plus Streptomycine).

Résultat : bon.

12- M. Le F., 24 ans. Vu le 27.2.63 pour : sinusite maxillaire droite avec pus dans les méats moyens, céphalées ++. Revu le 5.3.63 : amélioration très nette, ne souffre plus, pas de pus dans les fosses nasales.

Résultat : très bon.

13- Mme L. Gisèle, 60 ans. Vue le 23.2.63 pour douleurs rétro-auriculaires gauches. Examen O.R.L. : tympans normaux ; douleur à la pression de la région rétro-mastoïdienne, pas de pus dans les méats moyens.

Revue 9 jours plus tard : ne souffre plus.

Résultat : très bon.

14- M. K. Stanislas, 29 ans. Vu le 25.2.63 pour : céphalées le soir, rhinite hypertrophique, pas de pus dans les fosses nasales, pas de sinusite.

Revu après traitement 7 jours plus tard : ne souffre plus, bonne perméabilité nasale.

Résultat : excellent.

15- Mme G. Laure, 36 ans. Vue le 26.2.63 pour sinusite déjà traitée. Absence de pus dans les fosses nasales, mais persistance de céphalées frontales.

Excellent résultat en 48 heures de traitement par le S. 207-1.

Résultat : excellent.

16- M. V. Clément, 57 ans. Vu le 1.3.63 : sinusite maxillaire gauche déjà traitée chirurgicalement en 1953. Souffre actuellement à droite, rhinite hypertrophique ; céphalées ++.

Revu 5 jours après traitement : diminution de l'intensité des céphalées et amélioration très nette de la perméabilité nasale.

Résultat : bon.

17- M. D. Marcel, 36 ans. Vu le 13.3.63 pour : céphalées maxillaires supérieures droites. Radiographies : opacité totale du sinus maxillaire droit - la ponction du sinus ramène du liquide citrin (rupture de kyste) avec du pus - le 14.3.63 radiographie dentaire : kyste dentaire.

Revu après 4 jours de traitement par le S. 207-1 : amélioration très nette, suppression totale des douleurs.

Résultat : très bon.

18- Mme L., 27 ans. Vue pour céphalées, rhinite allergique, éternuements, rhinorrhée aqueuse ;

Après 4 jours de traitement est déjà très améliorée ; non revue après.

Résultat : très bon.

19- Melle N. Micheline, 20 ans. Vue le 16.2.63 pour : céphalées occipitales et frontales. Radiographie : opacité muqueuse des sinus maxillaires.

Revue après traitement de 6 jours : elle ne souffre plus.

Revue le 9.3.63 avec rechute : réapparition des céphalées. Reprise du traitement : nouvelle amélioration ensuite.

Résultat : bon.

20- Mme L. 40 ans. Vue le 14.3.63 pour : pansinusite droite avec céphalées ++, pus dans les méats moyens.

Très bon résultat après 10 jours de traitement. Examen biologique : pas d'albuminurie. N.F. : 4.500.000 globules rouges, 7.200 globules blancs dont 70% de polynucléaires neutrophiles.

Résultat : très bon.

21- M. Ch. Jean, 20 ans. Vu le 19.3.63 : céphalées frontales, pus sur la paroi postérieure du pharynx.

Revu après traitement de 3 jours : est très soulagé, les radiographies montrent un niveau liquide du sinus frontal gauche.

Le 28.3.63 - Excellent résultat ; Examen biologique : pas d'albuminurie, N.F. : G.R. : 4.800.000 - G.B. : 6.000 dont 65% P.N.

Résultat : excellent.

22- M. G. Georges, 55 ans. Vu le 18.3.63 pour : céphalées frontales, pus dans les fosses nasales. Eternue. Radio : opacité muqueuse des deux sinus frontaux.

Revu le 26.3.63 : va mieux mais quelques céphalées persistantes. Examen biologique : pas d'albuminurie.
N.F. = 4.400.000 de G.R.
5.900 G.B. dont 56% P.N.
et 7% Eosinophile (malade allergique)

Résultat : faible.

23- Mme D. Suzanne, 56 ans. Vue le 14.3.63 pour : rhinite hypertrophique avec céphalées ; paresthèsies pharyngées avec petites amygdales cryptiques caséeuses.

Revue après traitement le 21.3.63 : meilleure perméabilité nasale, diminution très nette des céphalées ; 6 jours plus tard va bien.

Examen biologique : pas d'albuminurie ;
N.F. : 4.750.000 G.R.
8.100 G.B.
65% P.N.

Résultat : très bon.

24- Mme B. Monique, 32 ans. Vue le 14.3.63 pour : céphalées, pus dans le méat moyen droit ; allergique soignée par désensibilisation depuis plusieurs mois. Radiographie : opacité partielle du sinus maxillaire droit ;

Revue après traitement : très améliorée, ne mouche plus de pus, disparition des céphalées.

Résultat : très bon.

25- M. P.A., 47 ans. Vu le 16.3.63 pour : céphalées intenses, sinusite maxillaire droite, cornets inférieurs hypertrophiques avec pus dans les fosses nasales.

Revu le 30.3.63 après traitement par le S. 207-1 : très amélioré, ne souffre plus, meilleure perméabilité nasale. Examen biologique :
N.F. = 4.600.000 G.R.
8.000 G.B. dont 60% P.N.
Pas d'albuminurie.

Résultat : très bon.

26- M. S. Lucien, 40 ans. Vu le 16.3.63 pour : sinusite maxillaire et frontale bilatérale, céphalées, déviation de cloison.

Le 23.3.63 : va bien, ne souffre plus de céphalées (ponction des deux sinus maxillaires en cours de traitement par le S. 207-1).

Résultat : bon.

27- Mme D. Germaine, 43 ans. Vue le 18.3.63 pour : céphalées avec obstruction nasale bilatérale par rhinite hypertrophique.

Revue le 8.4.63 : meilleure perméabilité nasale actuelle, ne souffre plus de céphalées.

Résultat : très bon.

28- Mme D. Marceline, 50 ans. Vue le 20.3.63 pour : céphalées frontales, pus dans le méat moyen droit (antécédents de sinusite). Radiographie : opacité du sinus maxillaire droit.

Revue après 5 jours de traitement : amélioration très nette, encore quelques céphalées, pas de pus ce jour ; le 30.3.63 : n'a plus du tout de céphalées. Examen biologique : N.F. = 4.500.000 G.R.
8.000 G.B. dont 65% P.N.
Pas d'albuminurie.

Résultat : très bon.

29- Mme A. Ginette, 31 ans. Vue le 20.3.63 pour : sinusite maxillaire aiguë droite hyperalgique, avec pus dans les deux méats moyens. Radiographie : opacité partielle du sinus maxillaire gauche, totale du sinus maxillaire droit.

Revue après traitement le 23.3.63 : va beaucoup mieux, ne souffre plus ; le 26.3.63 :

Résultat : excellent.

30- M. V. Nazzareno, 31 ans. Vu le 6.2.63 pour : rhinite hypertrophique avec déviation de cloison, céphalées et éternuements ;

Revu après 7 jours de traitement : très amélioré, les cornets inférieurs sont moins hypertrophiques, n'éternue plus.

Résultat : très bon.

31- Mme G. Jacqueline, 38 ans. Vue le 7.2.63 pour : obstruction nasale par rhinite hypertrophique, douleurs frontales importantes. Radiographie = opacité du sinus maxillaire droit.

Revue le 11.2.63 : très améliorée, ne souffre plus et le 16.2.63 une ponction du sinus maxillaire droit est blanche. Bonne perméabilité nasale, ne souffre plus du tout.

Résultat : très bon.

32- M. H. Auguste, 49 ans. Vu le 11.2.63 pour : obstruction nasale due à une rhinite hypertrophique, polype du méat moyen gauche, céphalées.

Revu le 16.2.63 : est peu amélioré au point de vue respiratoire ; l'examen O.R.L. plus approfondi met en évidence un polype choanal que l'on enlève ce jour ; le 18.2.63 : très bonne perméabilité nasale mais céphalées persistantes ; le 26.2.63 : arrêt des céphalées après reprise du traitement. Examen biologique :

N.F. = 5.100.000 G.R.
9.000 G.B. dont 62% P.N.
Pas d'albuminurie.

Résultat : bon

33- Mme P. Paulette, 35 ans. Vue le 8.2.63 pour : rhinite hypertrophique, céphalées postérieures (occipitales), avec déviation de cloison nasale. Les radiographies montrent des sinus normaux.

Revue après 3 jours de traitement par le S. 207-1 : très grande amélioration des céphalées.

Résultat : très bon.

34- M. B. Georges, 52 ans. Vu le 15.2.63 pour : rhinopharyngite chronique, poussée actuelle de rhinite hypertrophique avec sensation de pesanteur frontale.

Revu le 4.3.63 : très amélioré, respire mieux, les cornets inférieurs sont de volume sensiblement normal.

Résultat : très bon.

35- M. P. André, 17 ans. Vu le 16.2.63 pour : rhinorrhée intermittente, céphalées, obstruction nasale par rhinite hypertrophique. Radiographie : sinus normaux.

Revu le 23.2.63 : bonne perméabilité nasale, n'a plus de céphalées et le 9.3.63 : guérison complète.

Résultat : excellent.

36- M. V. Frédéric, 67 ans. Vu le 20.2.63 pour : épistaxis récente. Obstruction nasale surtout à gauche et la nuit+++. Rhinite hypertrophique à bascule.

Revu le 25.2.63 : bonne amélioration, meilleure perméabilité nasale, cornets inférieurs beaucoup moins hypertrophiques.

Résultat : bon.

37- Mme R. Suzanne, 30 ans. Vue le 27.2.63 pour : céphalées dues à une obstruction nasale, rhinite aiguë actuelle, hypertrophie des deux cornets malgré une galvano-cautérisation récente.

Revue le 1.3.63 : légère amélioration ; par ailleurs, état dépressif important. Examen biologique : Pas d'albuminurie.
N.F. : 4.300.000 G.R.
6.200 G.B. dont 70% P.N.

Résultat : faible.

38- M. P. Michel, 23 ans. Vu le 23.2.63 pour : céphalées frontales. Rhinite aiguë, obstruction nasale surtout à gauche (malade allergique, fait des rhumes des foins chaque année).

Revu le 27.3.63 : le malade aurait été nettement amélioré pendant deux jours, puis troubles gastro-intestinaux survenus et le malade a arrêté le traitement de lui-même.

Résultat : faible.

39- Mme KH., 63 ans. Vue le 26.2.63 pour : céphalées frontales. Rhinite spasmodique apériodique. Radiographie : sinus normaux.

Revue après traitement le 4.3.63 : très améliorée, ne souffre plus mais discrète rhinorrhée claire persiste (début traitement par désensibilisation).

Résultat : bon.

40- M. B. Robert, 52 ans. Vu le 25.2.63 pour : céphalées frontales, rhinite hypertrophique avec obstruction nasale surtout la nuit. Radiographie : sinus normaux. Revu le 3.4.63 : la perméabilité nasale est nettement meilleure.

Résultat : très bon.

41- Mme B. Yvonne, 36 ans. Vue le 9.3.63 pour : sinusite maxillaire gauche ancienne (a déjà eu une opération de CALDWELL-LUC). Poussée infectieuse récente traitée par antibiotiques, douleurs maxillaires supérieures gauches persistantes.

Le traitement par le S. 207-1 a dû être interrompu au bout de 3 jours en raison de l'apparition d'un érythème cutané du thorax et des membres supérieurs prurigineux, bien que les céphalées aient été nettement améliorées.

Résultat : bon (mais effets secondaires).

42- M. M. Victor, 50 ans. Céphalées frontales à type de migraine survenant en fin d'après-midi de façon intermittente depuis 3 mois. Examen O.R.L. et bilan radiographique des sinus : normal.

Disparition totale des migraines au bout de 5 jours de traitement.

Résultat : excellent.

43- M. G. Pierre, 53 ans. Vu le 16.3.63 pour : obstruction nasale due à une rhinite hypertrophique à bascule, associée à une déviation de cloison.

Revu après traitement par le S. 207-1 le 23.3.63 : meilleure perméabilité nasale, les cornets inférieurs sont beaucoup moins hypertrophiques.

Résultat : très bon.

44- M. S. Raymond, 50 ans. Vu le 19.3.63 pour : céphalées frontales, douleurs maxillaires supérieures gauches chez un malade ayant une déviation traumatique importante du nez (avec obstruction nasale mécanique).

Revu après traitement le 28. 3.63 : les céphalées sont calmées, malgré l'obstruction nasale persistante.

Résultat : bon.

45- Mme H. Renée, 55 ans. Vue le 20.3.63 pour : sinusite maxillaire gauche ; céphalées ; pus dans le méat moyen gauche chez une malade neurotonique.

Revue le 26.3.63 : encore du pus dans le méat moyen mais les céphalées sont nettement diminuées.

Examen biologique : pas d'albuminurie.
N.F. = 4.100.000 G.R.
7.200 G.B. dont 60% P.N.

Résultat : faible.

46- Melle B. Jeanne, 22 ans. Vue le 21.3.63 pour : céphalées++, importante déviation de cloison, pus dans le méat moyen gauche. Radiographie : opacité du sinus maxillaire gauche.

Revue après traitement par le S. 207-1 le 26.3.63 : guérison clinique.

Résultat : excellent.

47- M. D. Christian, 32 ans. Vu le 12.3.63 pour: céphalées frontales, pas de pus dans les fosses nasales. Radiographie : image de distension du sinus frontal droit (Pneumatosinus).

Revu après 4 jours de traitement : va beaucoup mieux, ne souffre plus.

Résultat : très bon.

48- Mme C. Marie, 59 ans. Vue le 23.3.63 pour : céphalées frontales. La radiographie montre un bourrelet périphérique opaque du sinus maxillaire gauche.

Revue après 4 jours de traitement : très bon résultat.

Résultat : très bon.

49- Mme Lévy, 50 ans. Vue le 7.2.63 pour : sinusite allergique, déviation de cloison ; rhinorrhée claire avec céphalées chez une malade très neurotonique.

Revue le 23.2.63 : très améliorée.

Résultat : très bon.

50- Melle L. Micheline, 18 ans. Vue le 16.2.63 pour : céphalées ++
Radiographie : hypertrophie muqueuse des deux sinus maxillaires.

Revue après traitement le 25.2.63 :v a beaucoup mieux, n'a plus de céphalées.

Résultat : très bon.

51- Mme R. Eva, 35 ans. Vue le 26.3.63 pour : céphalées dues à une sinusite maxillaire gauche. RAdiographie : opacité du sinus maxillaire gauche, liseré périphérique du sinus maxillaire droit.

Revue le 2.4.63 après traitement par le S. 207-1 : ne souffre plus.
Examen biologique : Pas d'albuminurie.
N.F. = 5.200.000 G.R.
9.000 G.B. dont 58% P.N.

Résultat : très bon.

52- Melle G. Jacqueline, 22 ans. Pesanteur frontale le matin au réveil.
Bilan général et O.R.L. : normal.

Amélioration au bout de 3 jours.

Guérison complète après 8 jours de traitement.

Résultat : très bon.

53- Mme T. Jeanine, 60 ans. Céphalées occipitales d'horaire variable.
Bilan O.R.L. normal.

Aucune amélioration après une semaine de traitement.

Résultat : nul.

54- Mme F. Charlotte, 42 ans. Vue le 29.3.63 pour : douleurs frontales gauches, hypertrophie du cornet inférieur gauche. Radiographie : flou du sinus frontal gauche et du sinus maxillaire gauche.

Revue le 2.4.63 après traitement par le S. 207-1 : va beaucoup mieux, n'a plus de céphalées. Examen biologique : pas d'albuminurie.
N.F. = 4.800.000 G.R.
7.800 G.B.
dont 62% P.N.

Résultat : très bon.

55- Mme F. Madeleine, 39 ans. Vue le 30.3.63 pour : rhinorrhée purulente depuis deux mois ; céphalées frontales et pariétales ; pus dans les deux méats moyens.

Revue le 18.4.63 après traitement : a mouché beaucoup de pus ; ne souffre plus, amélioration très nette.

Résultat : très bon.

56- M. F. Philippe, 51 ans. Vu le 30.3.63 pour : pharyngite subaiguë, mauvaise perméabilité nasale due à une rhinite hypertrophique associée à une déviation de cloison.

Revue 8 jours plus tard après traitement : respire mieux.

Résultat : bon.

57- M. H. Jean, 41 ans. Vu le 3.4.63 pour : poussée de sinusite (antécédents). Radiographie : opacité du sinus maxillaire gauche plus opacité partielle du sinus maxillaire droit.

Revu après 3 jours de traitement par le S. 207-1 : amélioration très nette.

Résultat : très bon.

58- M. M. Jean, 37 ans. Vu le 28.3.63 pour : céphalées frontales, pus dans le méat moyen gauche. Radiographie : opacité partielle du sinus maxillaire gauche.

Revu le 4.4.63 : ne souffre plus du tout.

Résultat : excellent.

59- M. R. André, 60 ans. Vu le 12.4.63 pour : céphalées++, pus dans la fosse nasale droite. Radiographie : sinusite maxillaire bilatérale.

Revu 4 jours après traitement : bon drainage, ne souffre plus = très amélioré.

Résultat : très bon.

60- M. P. Paul, 40 ans. Vu le 12.4.63 pour : céphalées frontales ; pus dans les fosses nasales ; traitement par S. 207-1.

Revu le 19.4.63 = n'a plus de céphalées ni de pus dans les fosses nasales.

Résultat : très bon.

61- Mme R. Jeanne, 20 ans. Vue le 12.4.63 pour : céphalées frontales. Radiographie : sinus normaux.

Revue le 18.4.63 : très améliorée, ne souffre plus.
Examen biologique après traitement : pas d'albuminurie
N.F. = 4.600.000 G.R.
8.100 G.B.
dont 60% P.N.

Résultat : excellent.

62- Mme M. 60 ans. Vue le 11.4.63. Opérée d'une sinusite ethmoïdo-maxillaire droite (DE LIMA) : continue à souffrir : céphalées frontales, pus dans les deux méats moyens.

Revue le 18.4.63 : très améliorée au point de vue céphalées.
Examen biologique : pas d'albuminurie.
(après traitement) N.F. = 4.300.000 G.R.
5.700 G.B. dont 60% P.N.

Résultat : bon.

63- M. C., 50 ans. Vu le 18.4.63. Sinusite maxillaire aiguë avec pus dans les deux méats moyens et rhinite hypertrophique : le traitement a dû être interrompu au bout de 48 heures, l'obstruction nasale et les céphalées s'étaient aggravées au cours du traitement.

Résultat : nul.

64- Mme R. Yvette, 64 ans. Névralgie du maxillaire supérieur sans cause O.R.L. ni dentaire retrouvée.

Sédation rapide des douleurs après 6 jours de traitement.

Résultat : très bon.

65- Melle P., 18 ans. Sinusite maxillaire droite à type allergique, accompagnée d'hémicranie droite et de céphalées frontales ayant résisté au traitement habituel.

Mise au bout de 6 jours au traitement par le S. 207-1 : guérison spectaculaire.

Résultat : excellent.

4) ANALYSE DES RESULTATS

a- Résultats globaux :

.. 58 sur 65 ont été améliorés ou guéris soit 88% de succès.

b- Résultats du traitement par affection :

.. Céphalées ..... 84% de succès
.. Rhinites ..... 90% "
.. Sinusites ..... 89% "

Voir le tableau ci-après.

OSTIC	NOMBRE DE MALADES TRAITES	RESULTATS									
		Excellent		Très bon		Bon		Faible		Nul	
		Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%	Nbre	%
lées	13	4	30,77	4	30,77	3	23,07			2	15,39
tes	21	3	14,29	12	57,14	4	19,05	2	9,52		
ites	31	5	16,13	17	54,84	6	19,36	2	6,45	1	3,22
	65	12	18,46	33	50,77	13	20	4	6,15	3	4,62

5) EFFETS SECONDAIRES

- Des examens biologiques (numérations, formule sanguine ; analyse d'urine : recherche d'albumine) ont été faits chez 14 malades sur 65 pris au hasard (soit plus de 20% des cas).

Il n'a jamais été constaté de modification de la formule sanguine : aucune anémie, pas de transformation de la lignée blanche ; aucune atteinte rénale n'a été observée.

- Trois malades se sont plaints d'une très légère somnolence en fin d'après-midi pendant les premiers cinq jours du traitement.

- Un malade, observation n° 38, a présenté des troubles gastro-intestinaux avec nausées et diarrhées, mais il a pu s'agir d'une affection digestive intercurrente, d'autre part, il s'agissait d'un malade allergique.

- Un autre cas, une malade, observation n° 41, a présenté un érythème cutané qui a disparu immédiatement après l'arrêt du traitement; il a pu, cette fois, s'agir d'une intolérance passagère à l'un des constituants du S. 207-1.

- Enfin, le traitement a dû être interrompu chez un malade, observation n° 63, dont les troubles se seraient accentués dès le début du traitement, mais il est difficile de préciser s'il s'est agi d'une intolérance au S. 207-1, ou bien simplement d'une poussée infectieuse aiguë de sinusite. Les troubles se seraient améliorés dès l'arrêt du traitement.

6) COMPARAISON AVEC D'AUTRES TRAVAUX (ETRANGERS)

Le S. 207-1 a été étudié aux Etats-Unis en Mars 1961 par Leonard F., William C. Grater et James B., Dallas, Texas.

Les résultats obtenus lors de leurs travaux sont résumés dans le tableau ci-dessous.

Résultats du traitement de 152 patients par le S. 207-1

DIAGNOSTIC	MEDECINE GENERALE		ALLERGIE		O.R.L.	
	Nbre observat.	Résultats satisfais.	Nbre observat.	Résultats satisfais.	Nbre observat.	Résultats satisfais.
Céphalalgie de rhinite allergique	0	0	31	28 (90%)	10	9 (90%)
Céphalées de sinusite	8	7 (88%)	8	6 (75%)	14	12 (86%)
Céphalées vasculaires	13	8 (62%)	19	12 (63%)	13	8 (62%)
Céphalées migraineuses	1	0	4	2 (50%)	8	5 (63%)
Céphalées d'hypertension artérielle	1	1	1	0	1	0

En conclusion, on peut constater que les résultats obtenus par les Américains sont comparables, dans leur ensemble, à ceux qui ont été observés à la Clinique C.R.L. (Hôpital LARIBOISIERE).

Le résumé de l'article paru dans "Clinical Medicine", volume 8, N° 3, Mars 1961, est comme suit :

- 1) les résultats ont été évalués par les efforts combinés d'un médecin généraliste, d'un allergologue et d'un oto-rhino-laryngologiste.

Ce traitement s'est révélé excellent pour les céphalées, 98 des 132 malades (soit 73%) ayant eu un complet soulagement à la suite du traitement par cette association médicamenteuse (S. 207-1).

- 2) les meilleurs résultats ont été obtenus chez des malades présentant des céphalées compliquant des rhinites allergiques (90%) et des sinusites (83%).

  les céphalées vasculaires furent soulagées dans 62% des cas et celles d'étiologie migraineuse dans 54% des cas.

- 3) les effets secondaires ne furent pas fréquents et ne nécessitèrent pas l'arrêt du traitement.

CONCLUSION

Le S. 207-1 constitue une association médicamenteuse très intéressante pour le traitement des céphalées, des rhinites diverses et des sinusites aiguës et chroniques.

La sédation des douleurs est rapide, bientôt suivie de la décongestion des muqueuses du nez, des sinus et du pharynx.

L'étude pharmacologique a montré l'existence d'une action analgésique-antipyrétique importante, par association potentialisatrice des divers constituants, sans présence de synergie toxique.

L'étude de 65 observations a donné un pourcentage de 88% de résultats globaux satisfaisants, sans effets secondaires nets :

a) en cas de céphalées

sur 13 malades traités, 11 ont été améliorés ou guéris, soit un pourcentage de 84% des cas ;

b) en cas de rhinites

sur 21 malades traités, il y a eu 19 succès, soit un pourcentage de 90% des cas ;

c) enfin, 31 malades ont été traités pour sinusites aiguës ou chroniques

28 ont été améliorés ou guéris, soit un pourcentage de 89% des cas.

Cette association médicamenteuse de :

- N-acétyl-para-aminophénol
- Phénacétine
- Chlorhydrate de phényl-propanol-amine
- Citrate de phényltoloxamine

présente donc un intérêt incontestable et doit pouvoir être largement utilisée en pratique oto-rhino-laryngologique courante.

Vu
et permis d'imprimer
Le Recteur
de l'Académie de Paris

J. ROCHE

Vu : le Président de Thèse
M. AUBRY

BIBLIOGRAPHIE

1- AUBRY M., NEVEU M. - Les consultations journalières d'oto-rhino-laryngologie. Masson & Cie Editeurs, 1962. Pages 62-91.

2- BOISSIER J.R. - Rapport officiel d'expertise toxicologique-pharmacologique. Paris, 5/2/63.

3- CORMIER M. - Rapport officiel d'expertise analytique. Rennes. 15/1/63

4- Leonard FLOHR, William C. GRATER and James BALDWIN, Dallas, Texas. Reprinted from CLINICAL MEDICINE. Vol. 8, N° 3. Copyright March 1961. U.S.A.

5- PIALOUX P. & NEVEU M. - Les rhinites allergiques et leur évolution locale, le point de vue O.RL. La Revue du Praticien. Tome XI, n° 28, 1/11/61. Page 2825.

6- WOLFROMM R. & NATAF P. - Introduction à la pathologie allergique des fosses nasales. La Revue du Praticien. Tome XI, n° 28, 1/11/61. Page 2815.

TABLE DES MATIERES

Pages

INTRODUCTION 15

ETUDE PHYSICO-CHIMIQUE DES PRINCIPES ACTIFS DU S.207-1 16

ETUDE PHARMACOLOGIQUE 13

1) Toxicologie 19
2) Pharmacologie 23
3) Conclusion 26

ETUDE CLINIQUE

1) Mode de prescription et matériel utilisé 27
2) Les indications et contre-indications 28
3) Les observations et résultats 29
4) Analyse des résultats 45
5) Effets secondaires 47
6) Comparaison avec d'autres travaux (étrangers). 48

CONCLUSION 50

BIBLIOGRAPHIE 52